INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°90

BUSCA REFERENTE AOS DIAS 8, 9 E 10 DE AGOSTO DE 2020

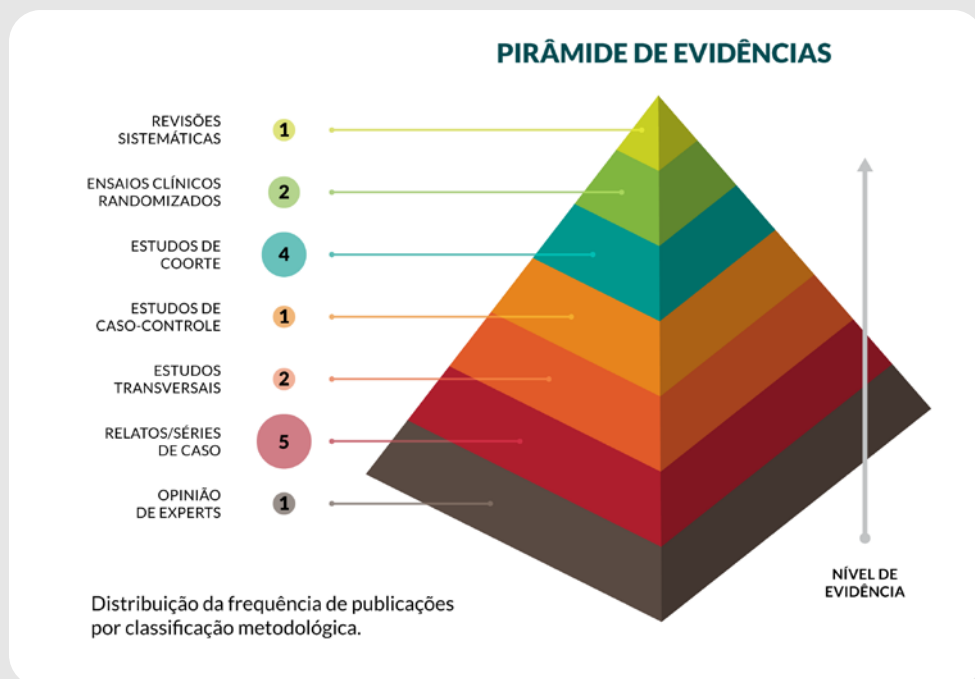
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 16 ARTIGOS E 4 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

Inibidores da enzima de conversão da Angiotensina e bloqueadores de receptor de Angiotensina 2 3
Revisão sistemática com metanálise

Novaferon e Lopinavir/Ritonavir 3
Ensaio clínico randomizado

Avifavir 4
Ensaio clínico randomizado

Anakinra e Tocilizumabe 5
Coorte retrospectiva

Tocilizumabe 7
Coorte retrospectiva

Tocilizumabe 7
Coorte retrospectiva

Hidroxicloroquina 9
Coorte retrospectiva

Vacina BCG e Cloroquina 9
Estudo ecológico

Corticosteroides 10
Estudo transversal

Darunavir/Ritonavir 11
Estudo transversal

Plasma convalescente 12
Relato de caso

Remdesivir 13
Série de casos

BCG 14
Relato de caso

Células-tronco mesenquimais 14
Relato de caso

Ozônio 15
Relato de caso

Células-tronco mesenquimais 16
Revisão narrativa

Referências 18

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na Base ClinicalTrials.gov 20

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela CONEp 21

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DE RECEPTOR DE ANGIOTENSINA 2

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE\ *CHINA*

Trata-se de revisão sistemática para avaliar as evidências atuais e o prognóstico clínico de pacientes com COVID-19 com ou sem hipertensão tratados com IECA/BRA. A busca sistemática nas bases de dados eletrônicas identificou 343 artigos. Após a exclusão das duplicatas, triagem de títulos/resumos e avaliação do texto completo, 11 artigos com 33.483 pacientes foram incluídos. Todos os estudos incluídos eram estudos observacionais e de alta qualidade. Quatro artigos avaliaram a relação entre IECA/BRA e a taxa de inflamação em pacientes com COVID-19. Contudo, não foram conclusivos. Dois estudos incluindo um total de 10.629 pacientes avaliaram o risco de ter COVID-19. Não houve aumento significativo no risco de ter COVID-19 em pacientes recebendo terapia IECA/BRA (OR = 0,95, IC 95%: 0,89–1,02; p = 0,14, I^2 = 0%). Oito estudos avaliaram a relação entre o uso de terapia IECA/BRA e COVID-19 grave. Em comparação com o grupo sem IECA/BRA, o risco de infecção grave por SARS-COV-2 diminuiu 35% (OR = 0,75, IC 95%: 0,59–0,96; p = 0,02) em pacientes tratados com um IECA/BRA, com heterogeneidade moderada (I^2 = 54%). No entanto, na análise de sensibilidade, os resultados não foram estatisticamente significativos (OR = 0,85, IC 95%: 0,66–1,08; p = 0,19). A análise de subgrupo mostrou que não houve associação estatisticamente significativa entre o risco de COVID-19 grave e o uso de IECA/BRA na população em geral ou em pacientes hipertensos. Sete estudos relataram mortalidade por todas as causas em 11.509 pacientes com COVID-19, e a terapia com IECA/BRA foi associada a uma diminuição do risco de mortalidade por todas as causas (OR: 0,52, IC 95%: 0,35–0,79; p = 0,002) com modesta heterogeneidade (I^2 = 46%). Os autores concluem que o uso de terapia com IECA/BRA não estava associado a aumento do risco de ter COVID-19 e que houve uma tendência de diminuição entre o uso de IECA/BRA e COVID-19 grave, embora essa associação não seja estatisticamente significativa. O risco de morte por todas as causas diminuiu com a terapia IECA/BRA.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2 (*A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*), 13 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudos: não ter protocolo publicado antes da condução da revisão, não apresentar lista de estudos excluídos com motivos, nem relatar as fontes de financiamento dos estudos individuais.

NOVAFERON E LOPINAVIR/RITONAVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO\ *CHINA*

Nesse ensaio clínico randomizado aberto, os autores avaliaram pacientes com COVID-19 moderada e grave tratados com novaferon (NVF) (n = 30), NVF e lopinavir/ritonavir (Lop/r) (n = 30) e somente Lop/r (n = 29). O desfecho primário foram as taxas de depuração de SARS-CoV-2 nos dias 3, 6 e 9 de tratamento, e o secundário foi o tempo para a eliminação do SARS-CoV-2. O tempo mediano do início dos sintomas até a administração do medicamento antiviral foi de 4 (3,0–6,5)

dias, 7 (3,3–11,3) dias e 4 (3,0–6,0) dias, nos grupos NVF, NVF + lop/r e Lop/r, respectivamente. No dia 3, as taxas de depuração viral foram de 16,7% no grupo NVF, 36,7% no grupo NVF + Lop/r e 10,3% no grupo Lop/r. No dia 6, as taxas de eliminação de SARS-CoV-2 foram de 50% e 60% nos grupos NVF e NVF + Lop/r, respectivamente, e foram significativamente maiores do que no grupo Lop/r (24,1%). No dia 9, as taxas de depuração viral foram 56,7% no grupo NVF, 70% no grupo NVF + Lop/r e 51,7% no grupo Lop/r. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. O tempo médio para a depuração do SARS-CoV-2 foi de 6 dias, 6 dias e 9 dias para NVF, NVF + Lop/r e Lop/r, respectivamente, indicando uma redução de 3 dias do tempo para a depuração de SARS-CoV-2 no grupo tratado com NVF em comparação com o grupo tratado com Lop/r. Nenhum evento adverso grave foi associado aos medicamentos testados no estudo. Os dados obtidos a partir deste ensaio de grupo paralelo, randomizado e aberto demonstrou preliminarmente os efeitos anti-SARS-CoV-2 de NVF para COVID-19. No entanto são necessários grandes ensaios clínicos randomizados para confirmar a eficácia e segurança dessa terapia no tratamento da COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta alto risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: qualquer outro procedimento que não oculte a alocação (alto risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés).

AVIFAVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO\ *RÚSSIA*

Este artigo apresenta os resultados preliminares do ensaio clínico adaptativo, multicêntrico, aberto, randomizado, de Fase II/III de AVIFAVIR (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04434248) versus atendimento padrão (SOC) em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 moderada. Os dados foram analisados por um comitê independente (IDMC). A randomização foi realizada na proporção de 1:1:1 para receber AVIFAVIR 1.600 mg no dia 1 seguido por 600 mg nos dias 2–14 (1.600/600 mg) ou AVIFAVIR 1.800 mg no dia 1 seguido por 800 mg nos dias 2–14 (1.800/800 mg), ou SOC de acordo com as Diretrizes russas para o tratamento da COVID-19. O objetivo da fase piloto do estudo foi avaliar preliminarmente a eficácia e segurança do AVIFAVIR e selecionar o regime de dosagem ideal para avaliação posterior na fase principal (Fase III). O endpoint primário de eficácia

na fase piloto foi a eliminação de SARS-CoV-2 no dia 10 (definido como dois testes de PCR negativos com pelo menos um intervalo de 24 horas). Sessenta pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 foram randomizados em três grupos de tratamento: AVIFAVIR 1600/600 mg, AVIFAVIR 1800/800 mg ou SOC. Cada grupo foi composto por 20 pacientes e todos os pacientes randomizados constituíam conjuntos de análise de segurança e intenção de tratar (ITT). O AFIFAVIR demonstrou rápida resposta antiviral contra SARS-CoV-2, a proporção de pacientes com PCR negativo no dia 5 em todo os regimes de dosagem foi duas vezes maior do que no grupo controle ($p < 0,05$). Não foram identificadas novas questões de segurança relacionadas ao AVIFAVIR, as reações adversas foram de gravidade leve a moderada e foram consistentes com aquelas relatadas anteriormente para o AVIGAN. Não foi observado aumento da toxicidade mesmo nas doses mais altas. Os autores concluíram que os dados do piloto demonstram o alto potencial de tratamento da droga em pacientes moderadamente enfermos, e que o uso em pacientes com sinais de dificuldade respiratória e tempestade de citocinas deve ser considerada apenas como parte da terapia combinada que inclui agentes anti-inflamatórios com eficácia comprovada contra COVID-19. Com base nestes resultados, o Ministério da Saúde da Rússia concedeu uma autorização condicional de comercialização ao AVIFAVIR, o que o torna o único medicamento oral aprovado para o tratamento de COVID-19 moderado até o momento.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta alto risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 2. Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés (risco de viés incerto). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: o estudo não traz informações se houve avaliação cega dos desfechos (alto risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (risco de viés incerto). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo não está disponível, mas o estudo publicado incluiu o desfecho principal descrito no estudo (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: alto risco relacionado a outros tratamentos empregados que podem ter contribuído com os resultados (alto risco de viés).

ANAKINRA E TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de uma coorte retrospectiva que teve como objetivo avaliar e comparar os desfechos clínicos entre pacientes que foram tratados com anakinra (anti IL-1) ou tocilizumabe (anti IL-6), contra a tempestade de citocinas relacionada à COVID-19. Além de descrever os desfechos clínicos entre os pacientes com COVID-19 tratados com tocilizumabe ou anakinra, os pesquisadores avaliaram se as diferenças entre os 2 tratamentos podiam ser explicadas pela gravidade e/ou duração da tempestade

de citocinas relacionada à COVID-19, no momento do início do tratamento. Foi descrito que 52 pacientes receberam de 1 a 4 doses de tocilizumabe, numa mediana de 14 dias (IQR 9,5–17 dias) após o início dos sintomas, enquanto que quarenta e um (41) pacientes receberam anakinra, numa mediana de 13 dias (IQR 10–18) após o início dos sintomas. A maioria dos pacientes tratados com tocilizumabe recebeu 1 dose (*n* = 26), 18 receberam 2 doses, sete receberam 3 doses e um recebeu 4 doses. A duração mediana do tratamento com anakinra foi de 9 dias (IQR 6–11), e a dose cumulativa mediana foi de 1500 mg (IQR 1200–2400). Todos os pacientes apresentavam infiltrados bilaterais na radiografia ou TC de tórax, e todos os pacientes não intubados tinham necessidades crescentes de O_2 suplementar no momento do início do tratamento. No início do tratamento com tocilizumabe, 50/52 (96,2%) pacientes estavam intubados e apenas 7 (13,5%) receberam corticosteroides concomitantes. No início do tratamento com anakinra, 23/41 (56,1%) pacientes foram intubados e todos receberam corticosteroides concomitantes. A mortalidade entre os pacientes tratados com anakinra foi menor (*n* = 9, 22%), e mais pacientes foram extubados/nunca intubados (*n* = 26, 63,4%), quando comparados aos pacientes tratados com tocilizumabe (*n* = 24, 46,2% mortos, *n* = 22, 42,3% extubado/nunca intubado). Os autores destacaram que os pacientes que morreram tiveram sepse mais grave e insuficiência respiratória, além de preencherem os critérios laboratoriais de tempestade de citocinas por mais tempo (mediana = 3 dias), em comparação com aqueles extubados/nunca intubados (mediana = 1 dia). Informaram que, após considerarem, nas análises estatísticas, as diferenças na gravidade da COVID-19 no início do tratamento, esta aparente superioridade do medicamento anakinra sobre o tocilizumabe não foi mais significativa (razão de risco ajustada pelo escore de propensão [HRa] 0,46, IC95% 0,18–1,20). Destacaram que apenas 42,3% dos pacientes tratados com tocilizumabe e 63,4% daqueles tratados com anakinra responderam favoravelmente ao tratamento, e que o tratamento concomitante com corticosteroides pode ter contribuído para a melhor resposta observada no grupo tratado com anakinra. Diante dessas observações, os autores concluiram que a identificação e o tratamento imediatos da tempestade de citocinas relacionada à COVID19, antes da intubação, podem ser mais importantes do que o tipo específico de tratamento anti-inflamatório utilizado. Por fim, defendem a realização de ensaios clínicos randomizados que comparem fármacos anti-citocinas (IL-6 ou IL-1) e corticosteroides, e sugerem que estudos para identificar marcadores laboratoriais de hiperinflamação relacionada à COVID-19 também são necessários.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09 de 11 critérios foram atendidos. A principal limitação do estudo é a possibilidade de fatores de confusão não medidos, inerentes ao estudos observacionais. Em adição, os próprios autores destacam que o tamanho amostral foi pequeno para garantir poder estatístico ao estudo. Por fim, foi observado que os autores não descreveram a posologia do tocilizumabe utilizada no estudo.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, ITÁLIA*

O objetivo do estudo foi avaliar a segurança e o perfil de eficácia de tocilizumabe (TCZ) administrado por via subcutânea a pacientes com pneumonia por COVID-19 moderada para prevenir a progressão da doença. Foram analisados retrospectivamente as características clínicas e os desfechos de pacientes com pneumonia COVID-19 bilateral confirmada em laboratório, com valores séricos de proteína C reativa, PCR, ?20 mg/dL, sem hipoxemia (saturação de oxigênio> 90%) e sem contraindicações para TCZ. Os pacientes foram tratados com TCZ subcutâneo (324 mg) administrado dentro de 48 horas da hospitalização, além do tratamento padrão (SOC) e comparados com controles tratados com SOC, somente. Assim, 10 pacientes (6 homens, idade mediana de 55 anos) tratados com TCZ além do SOC, e 10 pacientes (6 homens, idade média de 56 anos) tratados apenas com SOC foram incluídos. O TCZ foi associado a uma redução na PCR no dia 1 (-50%, IQR -28 a -80) e no dia 3 (-89%, IQR -79 a -96; *p* = 0,005 intra grupo), o que não foi observado no grupo SOC (*p* <0,001 para comparações entre os grupos em ambos os momentos). Além disso, o tratamento com TCZ resultou em uma melhora da oxigenação, avaliada pela razão da pressão parcial de oxigênio para a proporção da fração de oxigênio inspirado, que aumentou no dia 1 (+ 11%, IQR + 6 a +16; *p* = 0,005 intra grupo e *p* = 0,006 para comparações entre grupos) e dia 3 (+ 23%, IQR + 16 a +34; *p* = 0,005 intra grupo e *p* = 0,003 para comparações entre grupos). Nenhum dos pacientes tratados com TCZ teve progressão da doença, que foi definida como necessidade de oxigenoterapia ou ventilação mecânica, enquanto a progressão ocorreu em 5 (50%) pacientes do grupo SOC. Além disso, o TCZ foi bem tolerado, sem eventos adversos clinicamente relevantes. Os autores concluem que o TCZ subcutâneo em baixa dosagem pode ser uma opção terapêutica segura e promissora administrada concomitantemente ao SOC para prevenir a progressão da doença em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram contemplados. Além da natureza retrospectiva do estudo, o que carrega suas próprias limitações, nota-se que fatores de confusão não foram identificados e, por isso, nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com os mesmos. Ademais, não está claro se o tempo considerado para seguimento foi suficiente para avaliação dos desfechos e o tamanho amostral foi bastante reduzido.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva, com pacientes adultos (>18 anos) com diagnóstico de COVID 19 grave, definido como necessidade de oxigênio suplementar para saturação de menos de 94% em ar ambiente. Na admissão todos os pacientes iniciaram o tratamento com hidroxicloroquina (HCQ) com dose de ataque de 400 mg duas vezes ao dia, seguida de 200 mg duas vezes ao dia/5 dias adicionais, e azitromicina (AZI) 500 mg/dia por cinco dias, exceto quando havia contraindicação. O intervalo QT foi obtido por meio de eletrocardiograma no início do estudo. Tocilizumabe (TMB) foi

administrado a pacientes com COVID-19 na presença de hipóxia, infiltrados pulmonares na radiografia de tórax, biomarcadores inflamatórios elevados (PCR > 3 g/dl ou ferritina > 400ng/ml), e se não houvessem contraindicações: infecções bacterianas ou fúngicas confirmadas ou suspeitas, contagem de plaquetas < 100.000/mm^3, contagem de neutrófilos < 2000/mm^3 e ALT ou AST mais de cinco vezes o limite superior da faixa normal (50 U/L para ALT e 40 U/L para AST). Foi utilizada a dosagem de 8 mg/kg, máximo 400 mg em infusão intravenosa única. Os principais desfechos de interesse foram o tempo até a melhora clínica, a duração da ventilação invasiva e a duração do choque circulatório no grupo tratado *vs.* grupo controle (sem TMB). Foram analisados 51 indivíduos, 55% receberam dose única de TMB após mediana de 2 dias (IQR: 1–3) de hospitalização, e 23 (45%) não receberam TMB. Foi observada tendência de queda na PCR (proteína C reativa) e ferritina, e uma tendência de aumento na contagem de linfócitos após a administração de TMB; esses valores flutuaram nos controles. Na radiografia de tórax realizada na admissão, apenas 2 pacientes do grupo tratado não tinham opacidade pulmonar bilateral. A coorte de TMB foi considerada mais doente, pois houve mais admissão na UTI (86% *vs.* 70%, p = 0,19), necessidade de ventilação mecânica (75% *vs.* 48%, p = 0,046), suporte vasopressor (57% *vs.* 39%, p = 0,2) e terapia de substituição renal (25% *vs.* 9%, p = 0,16) durante a hospitalização em comparação com os controles. A relação PaO2/FiO2 média foi mais baixa em 24 h de intubação foi 148 (IQR: 107–195) nos tratados e 207 (IQR: 127–231) nos controles (p = 0, 13). Neste estudo, a coorte com TCB teve uma taxa maior de melhora na categoria de suporte de oxigênio (invasivo e não invasivo). Entre os pacientes intubados, a coorte com tocilizumabe teve 5 dias menos tempo médio para melhora clínica, apesar do uso concomitante de esteroide sistêmico (81% *vs.* 82%). Nos pacientes com COVID-19 grave, TMB foi associado a uma duração significativamente mais curta de suporte vasopressor. Embora não seja estatisticamente significativo, o tocilizumabe também resultou em menor tempo médio para melhora clínica e menor duração da ventilação invasiva. Os autores concluíram que os achados sugerem que o uso de tocilizumabe em pacientes selecionados com COVID-19 grave pode resultar em benefício clínico, no entanto, estes resultados requerem validação de ensaios clínicos em curso de tocilizumabe em doentes com COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo atendeu 8 de 11 critérios. Dentre as limitações identificadas pelos próprios autores, estão a natureza retrospectiva do estudo e o grupo de controle não randomizado. Apenas um centro fez parte do estudo e a amostra foi pequena. Os autores relativizaram o fato da coorte com tocilizumabe ser mais jovem, já que os benefícios persistiram também em pacientes com 65 anos. O acompanhamento foi de curta duração, e por fim, embora as proporções de pacientes intubados em ambas as coortes tenham sido semelhantes, outros tratamentos podem ter influenciado os resultados. Porém, como estudos anteriores não associaram nenhum benefício clínico no uso de hidroxicloroquina e azitromicina, os autores consideraram que essas drogas seriam improváveis de contribuir para os resultados favoráveis nesta coorte.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA\ COREIA DO SUL

Neste estudo, os autores analisaram a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) administrada ao longo de 30 dias para o tratamento da COVID-19. Os parâmetros de avaliação foram depuração viral, melhora clínica e controle da tempestade de citocinas (medida pelas concentrações séricas de IL-1β, IL-6, TNF-α, e IFN-γ). Foram recrutados 99 pacientes positivos para SARS-CoV-2 (confirmados por RT-PCR), sendo 43 homens (43,4%) e a mediana de idade 59 anos (intervalo interquartil [IQR], 45-68 anos). Os pacientes foram divididos em dois grupos; um grupo de pacientes que tomaram HCQ < 5 dias desde o diagnóstico (*n* = 42) e outro grupo de pacientes que tomaram HCQ ≥ 5 dias desde o diagnóstico (n = 48). Apesar da gravidade da doença, o grupo de administração precoce mostrou uma duração de depuração viral significativamente mais curta (29 dias (IQR 24–34,8 dias) *vs.* 35 dias (IQR 31–41,8 dias), P = 0,006) e uma taxa mais alta de depuração do vírus em 30 dias (57,1% *vs.* 22,9%, P = 0,001). Além disso, o tempo de recuperação de temperatura corpórea foi significativamente mais curto (3 dias (IQR 0,75–5 dias) *vs.* 6 dias (IQR 1,25–9,75 dias), *p* = 0,002) e houve uma melhora significativa da secreção de citocinas inflamatórias. No entanto, não houve diferença significativa na duração da recuperação radiológica entre pacientes com HCQ < 5 dias e HCQ ≥ 5 dias (18 dias (IQR 11,75–28 dias) *vs.* 18 dias (IQR 12–23 dias), *p* = 0,563). Os autores sugerem que os pacientes com infecção confirmada por COVID-19 podem se beneficiar do tratamento com HCQ, quanto mais cedo for iniciado o protocolo de tratamento com a droga. No entanto, reforçam a necessidade de outros ensaios clínicos randomizados para se ter conclusões mais precisas.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 7 de 11 critérios. Não é descrito no artigo a dose de HCQ usada e nem se ela variou entre os pacientes. Os grupos foram separados apenas entre pacientes que receberam HCQ por menos de 5 dias e pacientes que receberam HCQ por mais de 5 dias. Os autores não mencionam se os pacientes receberam outro tratamento medicamentoso durante o estudo e também não listam os fatores de confusão que podem ter comprometido a análise dos resultados.

VACINA BCG E CLOROQUINA

ESTUDO ECOLÓGICO\ ÍNDIA E CHINA

Nesse estudo ecológico, os autores avaliaram o impacto do uso da vacina do bacilo *Calmette–Guérin* (BCG) e do uso de cloroquina (CQ) no número de casos e mortalidade por COVID-19 em países que adotam, ou não, essas tecnologias no controle da tuberculose e malária, respectivamente. Os países sem uma política de vacinação BCG (como Bélgica, Itália, Estados Unidos e Holanda) aumentaram a incidência de COVID-19 (2810,9 ± 497,1 por milhão) em comparação com países com política nacional de BCG em andamento (570,9 ± 155,6 por milhão). A incidência para países que descontinuaram a vacinação BCG foi um meio-termo entre os dados citados acima (1844,67 ±

508,89 por milhão). Em termos de morbidade, países com uma política BCG universal exibiram o menor número de óbitos por COVID-19 (92,4 ± 34,7 por milhão), o que é significativamente menor do que para os países que descontinuaram a vacinação BCG (104,5 ± 33,6 por milhão) (p = 0,001). Em relação ao uso de CQ em países acometidos pela malária, os autores não chegam a fazer as análises, como feitas com a vacina BCG, para avaliar o impacto do uso desse medicamento na mortalidade e morbidade da COVID-19. Os autores sugerem que a imunização por BCG se correlaciona com menor incidência e gravidade da COVID-19 em diferentes países, mesmo quando a imunização BCG foi realizada na infância. Embora a questão da CQ não tenha um grau de sofisticação numérica da vacinação BCG, ainda merece ser considerada.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foi usada ferramenta para avaliar o estudos ecológicos. O estudo é bem estruturado e bem descrito. No entanto, no título e no resumo os autores dão a impressão que vão analisar estatisticamente os dados profiláticos da CQ, mas não o fazem. Os autores relatam não poder controlar fatores de confusão devido à origem dos dados. Vale ressaltar que esses resultados fornecem apenas uma correlação e não uma associação causal, sugerindo a necessidade de avaliação prospectiva desses dados.

CORTICOSTEROIDES

ESTUDO TRANSVERSAL\ *CHINA*

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito do corticosteroide (CE) na mortalidade hospitalar, tempo de internação e tempo de depuração viral em pacientes com COVID-19 grave. Para isso, 72 pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 grave e crítico foram incluídos no estudo, sendo 47 no grupo de CE e 25 no grupo de não CE, incluindo 46 (64%) casos graves e 26 (36%) casos críticos. O tratamento com CE foi feito com metilprednisolona em baixa dose por 3 dias, na qual 42 pacientes receberam uma dose de 40 mg/d, e 5 pacientes receberam 80 mg/d. Todos os pacientes receberam terapia de suporte apropriada, incluindo oxigenoterapia ou ventilação mecânica, antibióticos, terapia antiviral e imunoglobina intravenosa. A média de idade dos 72 pacientes foi de 60 anos (DP 13,8), variando de 25 a 89 anos, e 40 (56%) eram do sexo masculino. As características da linha de base foram semelhantes entre os dois grupos. Quatro (5,6%) pacientes morreram durante a internação e 68 (94,4%) tiveram alta. Sobreviveram quarenta e cinco (95,7%) dos 47 pacientes do grupo CE, em comparação com 23 (92,0%) dos 25 pacientes do grupo dos não CE. Entre os sobreviventes, o tempo médio de duração da admissão à alta foi de 19,5 dias (DP 7,05 d). O tempo médio de eliminação viral entre os sobreviventes foi de 17,5 dias (DP 7,67 d), com um máximo de 37 dias e um mínimo de 5 dias. A mortalidade hospitalar (4,3% *vs.* 8,0%), o tempo de internação (18,7d *vs.* 21,0d) e o tempo de depuração viral (16,1d *vs.* 19,4d) não foram significativamente diferentes entre os dois grupos (p > 0,05). O tempo transcorrido entre início dos sintomas até a resolução da febre foi de 8,2 d (DP 2,2 5d) no grupo CE, 10,9 d (DP 3,35 d) no grupo de não CE (p = 0,013). Da mesma forma, a duração do início da doença até a resolução da dispneia foi de 8,4d (DP 3,48) no grupo CE e de 11,1 (DP 4,62) no que no grupo sem CE (p = 0,031).

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Os autores concluem que a corticoterapia em pacientes com COVID-19 grave não pode reduzir a mortalidade hospitalar e não está associada ao retardo da depuração viral, mas pode aliviar a tempestade inflamatória e melhorar resumidamente os sintomas clínicos.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 5 de 8 critérios foram contemplados. Além das limitações inerentes a estudos observacionais, os autores não consideraram fatores de confusão e por isso não utilizaram nenhuma estratégia para lidar com estes e os critérios para inclusão dos pacientes (como casos críticos ou graves) não estão claramente descritos.

DARUNAVIR/RITONAVIR

ESTUDO TRANSVERSAL\ *ITÁLIA*

Trata-se de um estudo envolvendo pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 e tratados com darunavir/ritonavir (800/100 mg, 1x/dia, por 7 dias), que avaliou os resultados de uma abordagem temporizada sobre o tratamento (manhã *vs.* noite). Os desfechos avaliados foram: (1) morte (ou tempo de permanência hospitalar) e (2) parâmetros laboratoriais, incluindo variações da concentração de proteína C reativa (PCR), relação da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO2, em mmHg) para a inspiração fracionada oxigênio (FiO_2) (PaO_2/FiO_2), e contagem de leucócitos. Foi realizada, então, uma análise descritiva comparando a administração da terapia antiviral matinal *vs.* noturna. Do total de 151 pacientes admitidos no centro médico, 33 (21,8%) foram incluídos na análise. A administração de antivirais pela manhã e à noite foi registrada em 9 (27,3%) e 24 (72,7%) pacientes, respectivamente. Os resultados mostraram que o único parâmetro com diferença significativa entre os dois grupos (matinal *vs.* noturna) foi a variação da porcentagem de Proteína C Reativa (-65,82 ± 33,26% *vs.* 83,32 ± 304,89%, $p < 0,032$). Em análise separada (dados não incluídos), os autores relataram não haver diferenças significativas para os subgrupos de pacientes que receberam ou não terapia antimicrobiana, incluindo azitromicina, provavelmente devido ao número limitado de casos. Por fim, embora nenhuma conclusão definitiva possa ser tirada deste estudo, os autores afirmam que esses achados preliminares podem revelar a possibilidade de testar a hipótese da influência do ciclo circadiano sobre o sistema imunológico e sobre o tratamento da COVID-19, em amostras maiores e multicêntricas de pacientes.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, o estudo atendeu 5 de 8 critérios. As limitações encontradas foram: os dados demográficos e o tratamento farmacológico dos pacientes não foi descrito com detalhes, impedindo que o estudo seja reproduzido por outros grupos de pesquisadores; os fatores de confundimento não foram identificados, e por isso estratégias não foram adotadas para amenizar os seus impactos sobre os resultados; o estudo foi retrospectivo e não ranzomizado; o número de pacientes foi limitado; do ponto de vista cronobiológico, a hospitalização pode ser um potencial fator dessincronizador dos ritmos circadianos.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASO\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E CHINA*

Trata-se do relato de caso de três pacientes criticamente enfermos com pneumonia por COVID-19 confirmada laboratorialmente e tratados com transfusão de plasma convalescente (PC). Paciente 1: homem saudável de 42 anos, tinha febre, tonturas, náuseas e vômitos desde 14 de janeiro de 2020. Uma semana depois, ele foi internado por pneumonia, e confirmado como positivo para SARS-CoV-2. Ele recebeu cuidados de suporte e ventilação mecânica. O paciente recebeu 200 mL de PC em 15 de fevereiro de 2020. Sua condição pulmonar piorou drasticamente, assim como seu número de linfócitos. A piora dos parâmetros da função renal e coagulação também foi observada. Ele permaneceu intubado, e precisou de aspiração de escarro e lavagem broncoalveolar. Ele foi colocado em ECMO para suporte de vida 10 dias após receber o tratamento de PC. Até a data de apresentação do manuscrito, ele permanecia com insuficiência respiratória e renal e ainda em estado crítico. Paciente 2: homem de 56 anos com história de hipertensão, internado devido a febre e tosse em 23 de janeiro de 2020. Ele foi diagnosticado com pneumonia por SARS-CoV-2. Recebeu cuidados de suporte, incluindo ventilação mecânica e intubação. Devido ao seu estado crítico, 225 mL de PC foram administrados. Houve um declínio significativo na função pulmonar. Dentro de 4 horas após a infusão de PC, um pico significativo de citocinas foi detectado, sendo que a IL-6 aumentou mais de 20 vezes. O paciente foi colocado em ECMO e permaneceu em estado crítico. Desde então, ele desenvolveu síndromes de múltiplos órgãos, infecção e coagulopatia intravascular disseminada, e em ECMO para suporte de vida. Paciente 3: um homem de 58 anos previamente saudável, foi diagnosticado com COVID-19 em 27 de janeiro de 2020. O curso do paciente foi marcado por um declínio respiratório gradual, até ser intubado. Em 17 de fevereiro, o paciente foi infundido com 200 mL de PC. Dois dias após, ele teve um rápido declínio do estado pulmonar e foi colocado em ECMO. Ele começou a mostrar sinais de falência de múltiplos órgãos, além de fibrose respiratória grave. Amostra de sangue 72 horas depois da transfusão de PC foi enviada para teste, e concentrações aumentadas de IL-8 e IL-10 foram observadas. Os autores concluem que nenhum efeito terapêutico do PC foi observado nos pacientes. Recomenda-se extrema cautela no uso de PC em pacientes criticamente enfermos mais de 2 semanas após o início da pneumonia por COVID-19.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Como limitação, o estudo não descreveu as características demográficas dos pacientes. Ademais, relatos de caso não fornecem evidências robustas para a tomada de decisão. Cabe destacar que esse estudo é importante por mostrar resultados negativos de uma intervenção.

REMDESIVIR

SÉRIE DE CASOS\ COREIA DO SUL

Nesta série retrospectiva, os autores descrevem os casos de 10 pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 na Coreia, que foram tratados com o antiviral remdesivir (RDV). Os pacientes incluídos foram selecionados a partir de um ensaio clínico com o RDV realizado pela Gilead Sciences. Este ensaio randomizado de Fase III aberto incluiu pacientes com diagnóstico confirmado de pneumonia relacionada ao SARS-CoV-2 com idade ?18 anos, com saturação de oxigênio de ?94% em ar ambiente. A COVID-19 foi diagnosticada por RT-PCR e radiografia ou tomografia computadorizada (TC) de tórax. A idade mediana dos pacientes foi de 52 anos (intervalo interquartil [IQR], 37,5–55,5). Cinco pacientes (50%) eram homens. Um paciente era fumante e dois eram ex-fumantes. O sintoma mais comum foi febre (*n* = 8, 80%) seguido de tosse (*n* = 5, 50%). Seis pacientes receberam RDV por 5 dias (200 mg IV no dia 1, seguido de 100 mg/dia nos dias 2 a 5) e os quatro restantes receberam RDV por 10 dias (200 mg IV no dia 1, seguido de 100 mg/dia nos dias 2 a 10). O intervalo entre o início dos sintomas e a primeira dose de RDV variou de 5 a 28 dias. Todos os pacientes receberam outros medicamentos para COVID-19, incluindo lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina, antes da administração de RDV. Os autores informaram que um paciente que deveria receber RDV por 10 dias, interrompeu o tratamento no dia 5 devido a náuseas e transaminases hepáticas elevadas. Cinco pacientes necessitaram de oxigênio suplementar e um de ventilação mecânica. Foi informado que todos os pacientes apresentaram melhoras clínicas e laboratoriais. Em relação à segurança, metade dos pacientes desenvolveu transaminases hepáticas elevadas e três tiveram náuseas. Nenhum evento adverso grave foi observado. Os autores destacam que estas observações, embora obtidas de pacientes incluídos em um ensaio clínico randomizado, são insuficientes para confirmar a eficácia do RDV como um tratamento para pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Concluem que o RDV é uma potencial opção terapêutica contra a COVID-19, mas defendem que sua eficácia seja confirmada por meio de um ensaio clínico randomizado, controlado e bem desenhado.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 8 de 10 critérios foram atendidos. Como limitações do estudo, foi observado que: as características demográficas dos pacientes foram parcialmente descritas; não houve relato claro das informações demográficas do local/hospital de apresentação dos participantes. Ademais, por se tratar de uma série de casos de pacientes incluídos em um ensaio clínico, não é possível avaliar se esta série teve inclusão completa dos participantes. Por fim, os próprios autores apontam como limitações adicionais o fato de que o tamanho da amostra foi muito pequeno para determinar a significância estatística dos resultados, e que alguns pacientes receberam lopinavir/ritonavir ou HCQ antes da administração do RDV.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

BCG

RELATO DE CASO\ *EGITO*

O Diabetes Mellitus (DM) é um dos principais fatores de risco para complicações da COVID-19, pois é uma das doenças crônicas comprometedoras da imunidade. As taxas de mortalidade por COVID-19 são mais altas em pacientes diabéticos do que em pacientes com doenças cardiovasculares ou com câncer. Recentemente, o Bacillus Calmette-Guérin (BCG) mostrou resultados positivos na reversão do diabetes em ratos e em estudos clínicos baseados em diferentes mecanismos, desde glicólise aeróbica até regeneração de células beta. A BCG é uma vacina multifacetada que tem sido amplamente utilizada na proteção contra TB e hanseníase e foi reposicionada para o tratamento de câncer de bexiga, diabetes e esclerose múltipla. Um estudo epidemiológico sobre COVID-19 confirmou que a vacinação com BCG reduziu a morbidade e mortalidade em certas áreas geográficas onde há políticas universais de vacinação com a BCG. Em função disso, alguns países iniciaram ensaios clínicos que incluem uma vacina de dose única com BCG como profilaxia contra a COVID-19 ou uma tentativa de minimizar seus efeitos colaterais da infecção causada pelo vírus. Baseados nesses achados, os autores deste artigo apresentam um protocolo de estudo clínico prospectivo com múltiplas doses de BCG que deverá ser desenvolvido caso seja aprovado pelo comitê de ética local. O objetivo do estudo clínico é verificar se a dose dupla de BCG (4 semanas de intervalo) mostrará uma diferença significativa na proteção dos profissionais de saúde no Egito contra a COVID-19. Para subsidiar a ideia do estudo, os autores apresentam um relato de caso de paciente de 9 anos com DM tipo 1 que teve suas células beta-pancreáticas regeneradas (melhores concentrações de peptídeo C e PCPRI) após revacinação com BCG. O paciente foi revacinado com base em teste negativo para tuberculose e sem cicatriz no local da injeção da 1ª vacinação com BCG ao nascimento. Os autores propõem a vacinação com BCG contra a COVID-19 e o diabetes, sendo usada não apenas como proteção, mas também de forma terapêutica.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Case Reports*, o artigo contempla 6 de 8 critérios listados. As características demográficas do paciente não são exploradas no artigo e os efeitos adversos da revacinação com BCG também não são discutidos. No entanto, os autores argumentam que conclusões mais precisas poderão ser obtidas a partir do estudo clínico randomizado proposto.

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

RELATO DE CASO\ *CHINA*

Trata-se de um relato de caso de uma mulher de 65 anos que se sentiu cansada, com febre e tosse expectorante (dia 0). Em seguida, antibióticos e medicamentos redutores de secreção foram prescritos como tratamento de suporte. No dia 1, ela apresentou SPO2 de 81% e pressão arterial de 160/91 mm Hg. No mesmo dia, o resultado da RT-PCR para SARS-CoV-2 foi positivo e a radiografia mostrou opacidade em vidro fosco no pulmão direito. Foi realizado tratamento com inalação

de interferon α (IFN-α). No dia 2, teve piora do quadro respiratório e foi hospitalizada. O exame laboratorial mostrou que a contagem de glóbulos brancos estava na faixa normal, mas a porcentagem de neutrófilos aumentou para 87,9%, juntamente com a porcentagem de linfócitos que diminuiu para 9,8%. A paciente foi tratada com terapia antiviral de lopinavir/ritonavir e inalação com IFN-α, combinada com moxifloxacina, Xuebijing, metilprednisolona e imunoglobulina. Iniciou-se ventilação mecânica não invasiva. No dia 3, conseguia respirar melhor, mas mantinha tosse. No dia 4, apresentou distúrbio eletrolítico grave. A contagem de glóbulos brancos aumentou para $12{,}16 \times 10^9$/L. A proteína C reativa (PCR) aumentou para 44,64 mg/L, junto com a velocidade de hemossedimentação, a qual atingiu 88 mm/h. A paciente foi diagnosticada com tipo crítico de COVID-19, juntamente com insuficiência respiratória e diarreia agudas. No dia 5, não apresentou diarreia ou falta de ar em repouso, mas mantinha tosse produtiva. A contagem de glóbulos brancos aumentou continuamente para $13{,}92 \times 10^9$/L. Do dia 5 para o dia 6, a paciente teve aumento da frequência respiratória (35 a 44/min) e a saturação de oxigênio estava menor que 86%. Diante do quadro, ela foi transferida para UTI, onde foi colocada sob ventilação mecânica invasiva. No dia 8, a paciente apresentou hemorragia gástrica, e, consequentemente um quadro de anemia. Para modular a proporção de células imunológicas, a timosina α1 foi administrada a partir do dia 7 e no dia 8 recebeu transfusão de sangue. No dia 10, os parâmetros laboratoriais indicaram lesão hepática, com níveis de PCR, procalcitonina, dímero D altas. O quadro indicava que os efeitos dos glicocorticoides, antivirais e antibióticos não foram suficientes para revertê-lo, suspeitando-se que a hemorragia tenha sido causada pelos glicocorticoides. No dia 11, foi retirada terapia com glicocorticoides e antiviral. Diante da gravidade do quadro, nos dias 13, 16 e 19, foram administradas células-tronco mensenquimais de cordão umbilical humano (hUCMSCs), na quantidade de 5×10^7 células a cada administração, IV, 3x/dia, além de antibióticos para prevenir infecções e timosina α1. A paciente não apresentou efeitos adversos à terapia e, após a segunda administração, os parâmetros laboratoriais e clínicos foram melhorando gradativamente. No dia 21 a paciente saiu da UTI e o teste para detecção de SARS-Cov-2 foi negativo, tendo alta no dia 30. Os autores concluíram que transferência hUCMSCs mostrou bons resultados combinados com outras terapêuticas para um paciente COVID-19 criticamente doente com inflamação pulmonar grave.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram atendidos. As características demográficas foram parcialmente descritas, bem como as posologias dos tratamentos administrados.

OZÔNIO

RELATO DE CASO\ *ESPANHA*

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia do ozônio retal (O3) em 4 pacientes com pneumonia severa, causada pela COVID-19. Após adoção dos critérios de inclusão e exclusão, foram analisados os seguintes desfechos: melhora clínica; melhora bioquímica (fibrinogênio, dímero D, ureia, ferritina, LDH, IL-6 e Proteína C Reativa); e melhora radiológica (escala de Taylor). A técnica constituiu na administração, via intra-retal, de 100 mL de ozônio (35 µg/mL), durante 5 a 10 dias. Cabe ressaltar que

os pacientes receberam tratamento farmacológico padrão contendo: hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e azitromicina, corticoterapia em regime decrescente, e oxigenoterapia. Os resultados obtidos são preliminares e os 4 casos foram relatados individualmente. Paciente 1: sexo masculino, 57 anos de idade. Após 5 sessões de ozônio, observou-se evidente melhora clínica, diminuindo a dispneia e a frequência respiratória. Os marcadores inflamatórios pesquisados também diminuíram e o grau radiológico melhorou de 5 para 3. Paciente 2: sexo masculino, 87 anos de idade, com inclusão do tocilizumabe à terapia padrão. Após 5 sessões, observou-se evidente melhora clínica. Com exceção da IL-6, todos os outros marcadores de inflamação melhoraram, e o grau radiológico diminuiu de 5 para 3. Paciente 3: sexo feminino, 84 anos de idade, completou o tratamento padrão, com adição de alguns antimicrobianos para infecções concomitantes. Após 5 sessões de ozonioterapia, observou-se evidente melhora clínica e os marcadores de inflamação, exceto a uréia, foram reduzidos. A paciente apresentou melhora radiológica, passando do grau 4 para 3. Paciente 4: sexo feminino, 37 anos de idade, com inclusão de anakinra (anti IL-1) à terapia padrão, observou-se evidente melhora clínica, após 5 sessões. Em contraste aos outros pacientes, a IL-6 foi a única variável que diminuiu após o protocolo de ozônio. Ademais, a mesma apresentou melhora radiológica, passando do grau 3 para 2. Por fim, os autores relatam intenção em conduzir um ensaio clínico, a fim de confirmar esses resultados promissores, em uma amostra maior de pacientes.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar dos autores considerarem o estudo um ensaio clínico, o mesmo trata-se de um relato de 4 casos. De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, foram atendidos 4 de 8 critérios. Alguns pontos fracos foram encontrados no estudo: dados demográficos dos pacientes, bem como comorbidades, histórico de doenças não foram incluídos; as condições clínicas dos pacientes no período pós-intervenção não foram descritas; efeitos adversos à terapia não foram reportados. Ademais, a população estudada não pode ser comparada, por falta de dados demográficos, comorbidades, histórico de medicações, e posologia do tratamento padrão para COVID-19, e também pelo tamanho amostral muito pequeno. Cabe ressaltar que o relato de casos apresentado contém resultados preliminares, cuja evidência deve ser comprovada por meio de ensaios clínicos randomizados, controlados e com um número maior de indivíduos.

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

REVISÃO NARRATIVA\ *PAQUISTÃO*

Enquanto a comunidade científica está trabalhando para desenvolver vacinas e medicamentos contra a Covid-19, novas terapias alternativas como o uso de células-tronco, podem reduzir a taxa de mortalidade. Esta revisão mostra as possibilidades de uso de células-tronco em pacientes com COVID-19 e os desafios dessa terapêutica. Conforme dados apresentados em literatura, observa-se que os postenciais candidatos com COVID-19 a terapias baseadas em células-tronco são: 1) pacientes jovens em estado crítico, 2) pacientes com idade mais avançada em estado crítico e 3) pacientes com alto risco de infecção devido a outras comorbidades. O tempo médio desde os primeiros sintomas

até a morte na infecção por SARS-CoV-2 é de aproximadamente 14 dias. Este período de tempo fornece uma janela estreita de oportunidade de tratamento e, portanto, iniciar a terapia no momento apropriado é importante, especialmente para pacientes mais velhos e com comorbidades. No entanto, não há dados disponíveis atualmente sobre o tempo de início da terapia com células-tronco para benefícios máximos; portanto, estudos são necessários para avaliar o período ideal de início das terapias baseadas em células. Estas podem ser uma opção de tratamento eficaz para COVID-19, porque perante à infecção, ocorre uma disfunção do sistema imunológico que produz uma quantidade excessiva de citocinas causando uma inflamação não controlada. Acredita-se que as células-tronco possam equilibrar o sistema imunológico, interrompendo sua ativação excessiva, a qual pode levar à falência de órgãos seguida por edema, infecções secundárias, danos cardíacos e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Apesar de muitos países estarem propondo o uso de células-tronco para COVID-19, há poucos estudos para dimensionar o potencial dessa terapia. Embora os resultados de alguns ensaios clínicos recentes sejam encorajadores, como o de Leng e colaboradores, estes ainda possuem limitações, impedindo que conclusões sólidas sejam tiradas. Além disso, os grupos tratados receberam células-tronco em conjunto com outras terapias e, portanto, é questionável se o efeito causado nos pacientes é devido às células-tronco administradas. Uma randomização adequada, tamanho de amostra maior, grupos de controle adequados e acompanhamento mais longo em estudos multicêntricos são necessários para avaliar adequadamente a eficácia e segurança do uso de células-tronco para COVID-19.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Em leitura crítica, foi observado que os autores não relataram as estratégias de busca e os critérios de inclusão utilizados para selecionar os estudos que fizeram parte dessa revisão. Trata-se de um estudo que traz informações sobre o uso de células-tronco para tratamento da COVID-19, abrangendo informações sobre para quais grupos de pacientes com COVID-19 são mais indicadas, os motivos para uma opção de tratamento eficaz e segura, quais estudos já utilizaram essa terapêutica e os desafios perante o atual cenário, indicando a necessidade de estudos mais controlados e com tamanho amostral maior para que seja comprovada a eficácia desse tipo de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Liu X, Long C, Xiong Q, Chen C, Ma J, Su Y, *et al.* **Association of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with risk of COVID-19, inflammation level, severity, and death in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis.** Clin Cardiol [Internet]. 2020 Aug 5;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/clc.23421
2. Zheng F, Zhou Y, Zhou Z, *et al.* **SARS-CoV-2 Clearance in COVID-19 Patients with Novaferon Treatment: A Randomized, Open-label, Parallel Group Trial.** IJID (2020) Doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.053
3. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, *et al.* **AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial.** Clinical Infectious Diseases [Internet]. 9 de agosto de 2020 [citado 8 de outubro de 2020];(ciaa1176). Disponível em: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176.
4. Langer-Gould A, Smith J B, Gonzales E G, *et al.* **Early Identification of COVID-19 Cytokine Storm and Treatment with Anakinra or Tocilizumab.** International Journal of Infectious Diseases. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.081
5. Potere N, Di Nisio M, Rizzo G, La Vella M, Polilli E, Agostinone A, *et al.* **Low-Dose Subcutaneous Tocilizumab to Prevent Disease Progression in Patients with Moderate COVID-19 Pneumonia and Hyperinflammation.** Int J Infect Dis. 2020 Aug 5;S1201-9712(20)30616-0. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.078.
6. Kewan T, Covut F, Al–Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, Akbik B. **Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID–19: A retrospective cohort study.** EClinicalMedicine [Internet]. 1o de julho de 2020 [citado 10 de agosto de 2020];24. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100418.
7. Hong KS, Jang JG, *et al.* **Early Hydroxychloroquine Administration for Rapid Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Eradication, 2020.** Infect Chemother ;52(3):e43 https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.e43
8. Sharma A, Sharma SK,Shi Y, Bucci E, *et al.* **BCG vaccination policy and preventive chloroquine usage: do they have an impact on COVID-19 pandemic?** Cell Death and Disease (2020) 11:516. Doi: https://doi.org/10.1038/s41419-020-2720-9
9. Ma Q, Qi D, Deng XY, Yuan GD, Tian WG, Cui Y, Yan XF, Wang DX. **Corticosteroid therapy for patients with severe novel Coronavirus disease 2019.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Aug;24(15):8194-8201. doi: 10.26355/eurrev_202008_22508.
10. De Giorgi A, Fabbian F, Di Simone E *et al.* **Morning vs.** evening administration of antiviral therapy in COVID-19 patients. A preliminary retrospective study in Ferrara, Italy. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020; 24: 8219-8225. doi: 10.26355/eurrev_202008_22511.
11. Liu M, Chen Z, Dai M-Y, Yang J-H, Chen X-B, Chen D, *et al.* **Lessons learned from early compassionate use of convalescent plasma on critically ill patients with Covid-19.** Transfusion [Internet]. 2020 Aug 8;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1111/trf.15975
12. Lee C, Ahn M Y, Byeon K, *et al.* **Clinical Experience with Use of Remdesivir in the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: a Case Series.** Infect Chemother. 2020 Sep;52(3):e46. https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.e46. pISSN 2093-2340·eISSN 2092-6448
13. Ayoub BM, Ramadan E, *et al.* **Avoiding COVID-19 complications with diabetic patients could**

be achieved by multi-dose Bacillus Calmette–Guérin vaccine: A case study of beta cells regeneration by serendipity, 2020. doi:10.20944/preprints202004.0134.v1

14. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, *et al.* **Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells.** Medicine.2020: 99 (31). Disponível em: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000021429
15. Fernandez-cuadros M, Albaladejo-Florín M, Álava-Rabasa S *et al.* **Effect of Rectal Ozone (O3) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results.** SN Comprehensive Clinical Medicine. https://doi.org/10.1007/s42399-020-00374-1
16. Choudhery MS, Harris DT. **Stem cell therapy for Covid-19: possibilities and challenges.** Cell Biol Int. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cbin.11440.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 35: página 1–página 89.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 90: busca realizada em 8, 9 e 10 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04505774/ EUA	Anticoagulantes	Anticoagulação em dose terapêutica	Anticoagulação em dose profilática	Ainda não recrutando	10/08/2020	Matthew Neal MD; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); University of Pittsburgh
2	NCT04505592/ EUA	Trombolítico	Tenecteplase	Placebo	Ainda não recrutando	10/08/2020	Hooman Poor; Genentech, Inc.; Icahn School of Medicine at Mount Sinai
3	NCT04505722/ EUA	Vacina	Ad26.COV2.S	Placebo	Ainda não recrutando	10/08/2020	Janssen Vaccines & Prevention B.V.
4	NCT04505098/ EUA	Suplemento de dieta	Icosapent ethyl (IPE)	Sem intervenção (cuidados padrão)	Recrutando	10/08/2020	Kaiser Permanente; Amarin Corporation

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás- IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study- The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study- Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro- IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul- UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda- EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ/UFC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.